Information professionnelle

# Amiodarone Labatec® i.v.

**Composition**

***Principe actif:*** Amiodaroni hydrochloridum.

***Excipients:*** Alcohol benzylicus 20,2 mg, Polysorbatum 80.

**Forme galénique et quantité de principe actif par unité**

Ampoules injectables à 150 mg /3 ml (= 50 mg/1 ml).

**Indications/Possibilités d'emploi**

Amiodarone Labatec ne devrait être administrée que lorsque d'autres traitements ont échoué (voir «Mises en garde et précautions»).

Arythmies d'origine auriculaire: flutter et fibrillations auriculaires.

Arythmies d'origine ventriculaire gravement symptomatiques et invalidantes.

Arythmies d'origine jonctionnelle : tachycardies jonctionnelles par rythme réciproque.

**Posologie/Mode d'emploi**

L'amiodarone par voie injectable ne doit être utilisée qu'en milieu hospitalier spécialisé et sous surveillance permanente (ECG,
tension artérielle).

***Perfusion intraveineuse***

Traitement de charge: en moyenne 5 mg/kg dans 250 ml de solution de glucose 5% exclusivement, passés en 20 minutes à 2 heures et renouvelables 2 à 3 fois par 24 heures. Adapter le débit aux résultats.

L'action se manifeste dans les premières minutes et s'épuise peu à peu. Une perfusion relais doit être instituée. Traitement d'entretien: 10 à 20 mg/kg/24 h (en moyenne 600 à 800 mg/24 h, jusqu'à 1'200 mg/24 h) dans 250 ml de solution de glucose 5% pendant quelques jours. Prendre le relais par voie orale dès le premier jour de perfusion.

***Injection i.v. directe***

(voir «Mises en garde et précautions» et «Contre-indications»): 5 mg/kg. La durée d'injection ne doit en aucun cas être inférieure à 3 minutes. N'ajouter aucun autre produit dans la seringue.

(Informations concernant Polysorbate et Instructions spéciales concernant le mode d'application: voir «Remarques concernant la manipulation»!)

**Contre-indications**

Hypersensibilité connue à l'encontre de l'amiodarone ou de l'iode ou à l'un des excipients.

Bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire.

Bloc auriculo-ventriculaire, troubles de conduction bi- ou trifasciculaire non appareillés. Dans ces cas, l'amiodarone injectable peut
être utilisée en milieu spécialisé et sous couvert d'entraînement électrosystolique.

Maladie du sinus non appareillée (risque d'arrêt sinusal).

Collapsus cardio-vasculaire, hypotension artérielle sévère.

Affections thyroïdiennes (hypo- ou hyperthyroïdie).

Thérapie combinée avec des médicaments qui peuvent provoquer des «torsades de pointes» (voir également «Interactions/Possibilités
d'emploi»).

Allongement de QT préexistant.

Grossesse, sauf en cas d'indication vitale, à cause du risque d'une hypo- et hyperthyroïdie, d'un goitre ainsi que d'effet cardio -
dépressif chez le nouveau-né
(voir «Grossesse/Allaitement»).
Allaitement (voir «Grossesse/Allaitement»).

Hypokaliémie.

Thérapie combinée avec des IMAO.

Toutes ces contre-indications ne sont pas applicables quant à l'administration de l'amiodarone dans les cas de réanimation cardiopulmonaire
lors de fibrillation ventriculaire résistant à la cardioversion électrique.

***Contre-indications particulières à la voie injection i.v. directe***

La voie i.v. directe est contre-indiquée en cas d'hypotension, d'insuffisance respiratoire sévère, dans les myocardiopathies ou l'insuffisance cardiaque (risque d'aggravation).

**Mises en garde et précautions**

L'amiodarone par voie injectable ne doit être utilisée qu'en milieu hospitalier spécialisé et sous surveillance permanente (ECG, TA).

Afin d'éviter les réactions au site d'injection, l'amiodarone i.v. devrait si possible être administrée par voie centrale (voir «Effets indésirables»).

La prudence est recommandée en cas d'hypotension, d'insuffisance respiratoire sévère, de myocardiopathie décompensée ou d'insuffisance cardiaque grave.

Avant d'initier le traitement par l'amiodarone, il est important de corriger l'hypokaliémie, l'acidose et l'hypoxie. Il convient d'identifier tout allongement de QT pré-existant (développé ou congénital) avant de choisir le meilleur traitement pour le patient.

En raison de son potentiel d'effets secondaires, Amiodarone Labatec ne devrait être administrée que lorsque d'autres traitements ont échoué.

***Troubles cardiaques***

Sous Amiodarone Labatec, l'électrocardiogramme est modifié. Cette modification «amiodaronique» consiste en un allongement de QT traduisant l'allongement de la repolarisation, avec éventuellement l'apparition d'une onde U tout comme une prolongation et déformation de l'onde T. Un allongement excessif de QT augmente le risque d'apparition de torsades de pointes.

Le ralentissement de la fréquence cardiaque peut être plus accentué chez les malades âgés.

Le traitement devrait être interrompu en cas d'apparition d'un bloc AV de deuxième ou troisième degré, d'un bloc sino-auriculaire ou d'un bloc bifasciculaire chez un patient non appareillé.

Comme les autres antiarythmiques, l'amiodarone peut aggraver des arythmies existantes ou causer de nouvelles arythmies (effet
pro-arythmogène) parfois d'issue fatale. Il est important, mais difficile de déterminer si l'effet proarythmique est provoqué par le manque d'efficacité de l'amiodarone ou si il s'agit d'une péjoration des conditions cardiaques.

L'effet pro-arythmogène de l'amiodarone présente une incidence d'environ 3–5% et survient particulièrement lors de certaines associations médicamenteuses ou de troubles électrolytiques (voir «Effets indésirables» et «Interactions»).

Un déséquilibre ionique (en particulier du potassium et du magnésium) doit être corrigé (risque accru d'effet arythmogène) (voir «Interactions» et «Effets indésirables»).

***Hyperthyroïdie: (voir «Mises en garde précautions» et «Effets indésirables»)***

Une hyperthyroïdie peut apparaître durant le traitement à l'amiodarone, et jusqu'à quelques mois après l'arrêt du traitement. Le médecin doit être systématiquement alerté devant des signes d'appel souvent discrets tels que perte de poids, apparition d'arythmie, d'angor, d'insuffisance cardiaque.

L'effondrement de la TSHu permet d'affirmer le diagnostic. L'arrêt du traitement est alors impératif. Il entraîne habituellement la guérison clinique dans un délai de quelques mois. Les formes sévères d'évolution, parfois fatale, représentent une urgence thérapeutique; le traitement doit être adapté à chaque cas: antithyroïdiens de synthèse dont l'action peut être inconstante, corticoïdes, bêta-bloquants, etc.

***Organes respiratoires (troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux): (voir «Effets indésirables»)***

L'apparition d'une dyspnée d'effort ou de toux non-productive peut être en relation avec une toxicité pulmonaire telle qu'une pneumonie interstitielle.

De très rares cas de pneumonies interstitielles ont été rapportés avec l'amiodarone i.v.

Une dyspnée d'effort isolée ou associée à une altération de l'état général (fatigue, amaigrissement, fièvre, etc.) impose un contrôle radiologique tout comme un test des fonctions pulmonaires.

Le traitement à l'amiodarone doit être réévalué puisque la pneumonie interstitielle est généralement réversible à l'arrêt précoce de l'amiodarone.
Une corticothérapie associée peut être proposée. Les signes cliniques disparaissent habituellement en 3 ou 4 semaines, l'amélioration radiologique et fonctionnelle étant plus lente (plusieurs mois).

En cas de suspicion d'induction par l'amiodarone de pneumopathie due à l'hypersensibilité, le traitement par Amiodarone Labatec doit être interrompu et la possibilité d'une corticothérapie doit être évaluée.
La survenue de quelques cas de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) en phase postopératoire, parfois d'issue fatale, a également été rapportée. Une possible interaction avec une concentration élevée d'oxygène a été évoquée (voir «Interactions» et «Effets indésirables»).

Anesthésie: Avant toute intervention chirurgicale, l'anesthésiste devrait être informé que le patient est sous traitement à l'amiodarone (voir «Interactions»).

En cas d'utilisation prolongée ou de passage prévu à la voie orale, il est recommandé avant le début du traitement de faire un test TSH ultrasensible.

***Patients âgés***

En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés (>65 ans) le dosage chez ces patients devrait être effectué avec précaution. En règle générale, les dosages devraient être commencés en bas de la zone du dosage, en tenant compte que chez les patients plus âgés les fonctions hépatiques, rénales ou cardiaques sont souvent diminuées ainsi que des maladies concomitantes et d'autres médications.

***Pédiatrie***

A ce jour, ni l'administration ni la sécurité de l'emploi d'Amiodarone Labatec solution injectable n'ont été étudiées chez l'enfant et l'adolescent.
L'administration d'amiodarone intraveineuse n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent. Les ampoules d'Amiodarone Labatec contiennent de l'alcool benzylique (voir «Composition»). Des cas fatals de toxicité chez des nouveaux-nés ont été rapportés après administration de solutions intraveineuses contenant de l'alcool benzylique. Les signes de toxicité chez le nouveau né se manifestent par une acidose métabolique évoluant vers une dépression respiratoire avec parfois hypotension et collapsus cardiovasculaire («gasping syndrome»).

Par ailleurs, l'amiodarone i.v. peut libérer des plastifiants, tels que le DEHP, lors de contact avec les tubulures de perfusion (voir «incompatibilités physicochimiques»). Basé sur les études animales, il pourrait y avoir un risque d'effets défavorables du DEHP sur le développement du tractus génital chez le foetus, le nouveau-né et le jeune enfant de sexe masculin (voir «Contre-indications»).

***Précautions particulières à la voie injection i.v. directe***

Cette voie d'administration est généralement déconseillée à cause des risques hémodynamiques (hypotension sévère, collapsus cardiovasculaire); on lui préfèrera l'administration par perfusion veineuse chaque fois que cela est possible.

Elle doit être limitée aux situations d'urgence, en cas d'échec des autres alternatives thérapeutiques et n'être utilisée qu'en Unité de Réanimation Cardiologique et sous surveillance monitorée.

La posologie est en moyenne de 5 mg/kg.

La durée d'injection ne doit, en aucun cas, être inférieure à 3 minutes.

Ne pas pratiquer une seconde injection i.v. directe moins de 15 minutes après la première injection, même si celle-ci

n'a été que d'une ampoule (risque de collapsus irréversible)
.
N'ajouter aucun autre produit dans la seringue. Si le traitement doit être poursuivi, prendre le relais par une perfusion. Voir également «Posologie/Mode d'emploi».

***Troubles hépato-biliaires: (voir «Effets indésirables»)***

Les effets secondaires hépatiques sont fréquents. La surveillance régulière de la fonction hépatique (transaminases) est recommandée en cours de traitement.

Le dosage de l'amiodarone doit être réduit ou le traitement interrompu si l'augmentation des transaminases dépasse de 1,5–5 fois la normale de manière constante et cliniquement significative, ainsi qu'en cas d'ictère cholestatique ou d'hépatomégalie car des troubles hépatiques sévères aigus (incluant l'insuffisance hépatique, parfois fatale) et des troubles hépatiques chroniques peuvent apparaître.

Le tableau clinique et biologique d'hépatopathies chroniques peut être discret (hépatomégalie inconstante, augmentation des transaminases entre 1,5 et 5 fois la normale); il est donc recommandé de surveiller régulièrement la fonction hépatique au cours du traitement. Une hypertransaminasémie, même modérée, survenant après un traitement de plus de 6 mois, doit faire évoquer le diagnostic. Les troubles cliniques et biologiques reviennent à la normale habituellement après arrêt du traitement; des cas d'évolution fatale ont néanmoins été rapportés.

***Troubles neuromusculaires: (voir «Effets indésirables»)***

L'amiodarone peut provoquer des neuropathies sensorimotrices périphériques et/ou myopathies, dans la plupart des cas d'évolution réversible dans les quelques mois après arrêt du traitement. Le rétablissement est parfois incomplet.

***Troubles oculaires: (voir «Effets indésirables»)***

Lors du traitement par Amiodarone Labatec, il est conseillé d'effectuer régulièrement des examens ophtalmologiques incluant une fondoscopie et un examen à la lampe à fente.

L'apparition de neuropathie/névrite optique, nécessite l'arrêt de l'amiodarone en raison de l'évolution allant parfois vers la cécité bilatérale.

***Précautions***

On conseillera pendant le traitement de ne pas s'exposer aux rayonnements UV (soleil, solarium) ou de s'en protéger.

Remarques: Une fois réalisée l'imprégnation tissulaire et obtenu le résultat thérapeutique escompté, il est recommandé de poursuivre le traitement d'entretien à la dose minimum efficace. L'expérience a montré que des doses d'entretien supérieures peuvent s'accompagner d'une fréquence accrue d'effets secondaires sévères.

***Monitoring (voir «Mises en garde et précautions» et «Effets Indésirables»)***

Il est recommandé avant de débuter le traitement de faire un ECG ainsi que des dosages du potassium sérique, des taux hépatobiliaires, thyroïdiens, de la fonction pulmonaire, ainsi qu'une radiographie du thorax.

Un contrôle régulier et à intervalles réguliers du taux des transaminases (voir «Mises en garde et précautions») est recommandé au cours du traitement.

Des examens de contrôle cardiologiques doivent être réalisés à intervalles réguliers pendant le traitement. Un allongement de l'intervalle QT est observé chez quasiment tous les patients. Ceci est du aux propriétés pharmacologiques du médicament.

Si certains paramètres électrocardiographiques se détériorent, tels qu'une augmentation anormale des intervalles PR ou PQ et QRS ou une augmentation des dysfonctionnements du rythme cardiaque, il convient de réévaluer le traitement et des ajustements peuvent être nécessaires.

***Troubles thyroïdiens***

L'amiodarone pouvant provoquer des hypothyroïdies ou hyperthyroïdies, particulièrement chez les sujets à risque thyroïdien (antécédents personnels incertains) un contrôle régulier de la fonction thyroïdienne (TSHu) est particulièrement recommandé avant de débuter le traitement à l'amiodarone. Ce monitoring doit être poursuivi au cours du traitement et plusieurs mois après son arrêt.

Toute suspicion de dysthyroïdie doit faire pratiquer le dosage de la TSHu.

La présence d'iode dans la molécule fausse certains tests thyroïdiens (fixation de l'iode radioactif, PBI); néanmoins un bilan thyroïdien est toujours possible (T3, T4, TSHu).

L'amiodarone inhibe la conversion périphérique de la thyroxine (T4) en triiodothyroxine (T3) et peut provoquer, en dehors de tout signe clinique de dysthyroïdie, une hormonémie thyroïdienne «dissociée» (augmentation de T4 libre, T3 libre normale ou légèrement abaissée).

Le diagnostic d'hypothyroïdie doit être systématiquement évoqué devant des signes d'appel souvent discrets: prise de poids, intolérance au froid, apathie, bradycardie excessive par rapport à l'effet attendu de l'amiodarone.

Hypothyroïdies: l'élévation franche de la TSH ultrasensible (TSHu), tout comme la diminution de T4 signent le diagnostic. L'arrêt du traitement entraîne le retour à l'euthyroïdie dans un délai de 1 à 3 mois. En cas d'indication vitale, l'amiodarone peut être poursuivie, en associant une thérapie substitutive par L-thyroxine, la TSHu constituant un guide posologique (voir «Mises en garde et précautions»).

***Anesthésie (voir «Interations» et «Effets indésirables»)***

Avant toute intervention chirurgicale, l'anesthésiste devrait être informé que le patient est sous traitement à l'amiodarone.

**Interactions**

L'amiodarone est métabolisé essentiellement par le biais du cytochrome P450 et plus particulièrement le CYP 3A4. Par conséquent, les médicaments métabolisés par la même enzyme ou modifiant son activité peuvent influencer la pharmacocinétique de l'amiodarone. Inversement, l'amiodarone pouvant agir comme inhibiteur du CYP 3A4, il peut également modifier la pharmacocinétique d'autres médicaments métabolisés par le CYP 3A4. Par conséquent, il convient d'être attentif au développement potentiel de toxicités médicamenteuses lors de co-administrations d'amiodarone et d'un médicament métabolisé par le CYP 3A4.

***Associations contre-indiquées***

De façon générale, l'association de l'amiodarone avec un des médicaments ci-dessous, ne sera envisagée qu'en fonction de la pharmacocinétique des produits et en tenant compte du rapport bénéfice/risque de l'association.

En raison du risque majoré de trouble du rythme ventriculaire et plus particulièrement de torsade de pointe:

Antiarythmiques: Classe IA: quinidine, procainamide, disopyramide; Classe IC: flecainide; Classe III: sotalol, ibutilide.
Psychotropes: halopéridol, thioridazine, quétiapine, rispéridone, sulpiride.

Antidepresseurs: chlorpromazine, venlafaxine.

Antihistaminiques: cimétidine.

Antibiotiques: azithromycine, clarithromycine, erythromycin, spiramycin, pentamidine. Antibiotiques inhibiteurs de la gyrase: levofloxacine, moxifloxacine.

Amines vasopressives: dobutamine, épinéphrine, isoprotérénol, norépinéphrine.

Antinauséeux: dompéridone, ondansétron.

Anticongestionants: éphédrine, pseudoéphédrine, phényléphrine, phénylpropanolamine.

Sympathicomimétiques/bronchodilatateurs: salméterol, albutérol, terbutaline.

Divers: amantadine, chloral hydrate, cisapride, felbamate, foscarnet, indapamide, isradipine, lithium, méthadone, midodrine, nicardipine,
octréotide, pentamidine, phentermine, sibutramine, tacrolimus, tamoxifen, tizanidine.

***Associations nécessitant des précautions d'emploi***

Inhibiteur de la protéase du VIH tels que: amprenavir, indinavir, ritonavir.

Halofantrine.

Rifampicine.

Médicaments associés à une hypokaliémie: diurétiques, laxatifs, amphotéricine B, glucocorticoïdes, tetracosactides.

Il est nécessaire de prévenir l'hypokaliémie; si besoin, de la corriger et de surveiller l'espace QT. En cas de torsades de pointes aucun antiarythmique ne devrait être administré (une stimulation éléctrosystolique devrait être initiée, du magnesium i.v. peut être administré).

Médicaments bradycardisants: bêtabloquants, diltiazem, vérapamil, clonidine, digitaliques. L'utilisation concomitante d'amiodarone n'est pas recommandée avec les substances suivantes: bêtabloquants, inhibiteurs de canaux calciques permettant de diminuer le rythme cardiaque (verapamil, diltiazem).

Anticoagulants oraux: l'amiodarone accroît le taux plasmatique des anticoagulants oraux par inhibition du cytochrome P450 2C9.

L'association d'anticoagulants oraux et d'amiodarone peut augmenter l'effet anticoagulant et ainsi augmenter le risque de saignements.

Cette association nécessite un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et une adaptation de la posologie des anticoagulants oraux pendant le traitement par Amiodarone Labatec et après son arrêt.

***Digitaliques***

Possibilité de trouble de l'automatisme (bradycardie excessive) et de la conduction auriculo-ventriculaire (synergie d'action) avec, en cas d'utilisation de la digoxine, une possible augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance de la digoxine.
Une surveillance clinique, électrocardiographique et biologique (digoxinémie) est nécessaire, ainsi qu'une adaptation éventuelle de la posologie des digitaliques.

***Phénytoïne***

Risque d'augmentation des taux plasmatiques de la phénytoïne par inhibition du cytochrome P450 2C9 avec signes de surdosage (en particulier neurologiques).

Cette association nécessite une surveillance clinique, une réduction des doses de phénytoïne dès l'apparition des signes de surdosage ainsi qu'un contrôle du taux plasmatique de la phénytoïne.

***Anesthésie générale (voir «Mises en garde et précautions»)***

Des complications potentiellement sévères ont été rapportées lors de l'association aux anesthésiques généraux: bradycardie résistant à l'atropine, hypotension, troubles de la conduction, baisse du débit cardiaque.

Quelques cas de complications respiratoires sévères, d'évolution parfois fatale, ont été observés le plus souvent dans les suites immédiates d'intervention chirurgicale (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte); une interaction avec une concentration élevée en oxygène a été évoquée. En cas d'intervention, prévenir l'anesthésiste.

***Flecainide***

Une augmentation du taux plasmatique de flécaïnide par inhibition du cytochrome 2D6, allant jusqu'au double, est possible. Il est indiqué d'adapter la dose de flécaïnide et le patient doit être régulièrement et soigneusement surveillé en raison des effets indésirables possibles (des déterminations du taux plasmatique sont recommandées).

Substances métabolisées par le cytochrome P450 3A4:

Lorsque ces substances sont administrées avec l'amiodarone, qui est un inhibiteur du CYP 3A4, cela peut conduire à un taux plasmatique élevé, qui peut amener à une augmentation possible de leur toxicité:

***Cyclosporine***

Risque d'augmentation des taux plasmatiques de cyclosporine en rapport avec une diminution de la clairance de ce produit: l'adaptation des posologies est nécessaire.

Fentanyl: En association avec l'amiodarone, l'effet pharmacologique du Fentanyl peut augmenter ainsi que le risque de toxicité.

Autres substances métabolisées par le cytochrome P450 3A4: lidocaïne, tacrolismus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine, simvastatine et autres statines métabolisées par le CYP 3A4 (risque augmenté de toxicité musculaire).

**Grossesse/Allaitement**

Ne devrait pas être employé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Des études chez l'animal ont montré des effets indésirables pour le foetus (embryotoxicité) et il n'y a pas d'études contrôlées chez la femme. Les données sont insuffisantes pour exclure le risque de malformations congénitales du foetus humain.

Etant donné le passage transplacentaire de l'amiodarone et de son métabolite principal en quantités significatives et le risque dû aux propriétés pharmacologiques (entre autres hypo et hyperthyroïdie: goître, effet cardiodépresseur) chez le nouveau-né, l'administration chez la femme enceinte est contre-indiquée sauf indication vitale pour la mère.

Les femmes envisageant une grossesse devraient, en raison de la longue demi-vie de chlorhydrate d'amiodarone, planifier la grossesse au plus tôt 6 mois après l'arrêt du traitement. Ceci afin d'éviter l'exposition du foetus à l'Amiodarone Labatec au début de la grossesse.

L'allaitement est contre-indiqué en raison du passage de l'amiodarone dans le lait en quantités significatives. Si le traitement s'avère absolument indispensable, l'allaitement doit être arrêté.

**Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

Ce médicament peut affecter les réactions, l'aptitude à la conduite et l'aptitude à utiliser des outils ou des machines! (voir «Effets Indésirables»).

**Effets indésirables**

Ils sont classés par organe et par groupe de fréquence en utilisant la convention suivante: très fréquent: >10%; fréquent (>1/100, <1/10); occasionnel (>1/1000, <1/100); rare (>1/10'000, <1/1000); très rare (<1/10'000).

***Troubles de la circulation sanguine et lymphatique***

*Très rare:* anémie hémolytique, aplasie médullaire, thrombocytopénie, neutropénie et pancytopénie.

***Troubles du système immunitaire***

*Très rare:* angiodème, choc anaphylactique, atteinte rénale avec élévation modérée de la créatinine.

***Troubles endocriniens***: (voir «Mises en garde et précautions»)

*Fréquent:* Hypothyroïdies, Hyperthyroïdies d'évolution parfois fatale.

***Troubles neurologiques***

*Fréquent:* tremblement de type extrapyramidal, cauchemars, troubles du sommeil.

*Occasionnel:* neuropathies périphériques et/ou myopathies, dans la plupart des cas d'évolution réversible après arrêt du traitement (voir «Mises en garde»).

*Très rare:* ataxie de type cérébelleux, d'hypertension intracrânienne (pseudo-tumor cerebri) bénigne, céphalées.

***Troubles oculaires***

Les effets indésirables oculaires décrits lors d'un traitement à l'amiodarone par voie orale incluent: micro-dépôts cornéens, atteinte oculaire dans le cadre d'une dysthyroïdie, névrite/neuropathie optique, scotomes, dégénérescence maculaire, photosensibilité, dégénérescence cornéenne.

Une baisse insidieuse de l'acuité visuelle et des déficits du champ visuel; il faut pratiquer rapidement un examen ophtalmologique incluant une fondoscopie.

L'apparition de neuropathie/névrite optique, nécessite l'arrêt de l'amiodarone en raison de l'évolution allant parfois vers la cécité bilatérale.

*Très fréquents:* Les micro-dépôts cornéens se forment pratiquement sans exception si la concentration tissulaire du médicament est suffisante. Habituellement localisés à l'aire sous-pupillaire et asymptomatique, ils ne contre-indiquent en rien la poursuite du traitement, ils peuvent s'accompagner de perception de halos colorés en lumière éblouissante ou de sensation de brouillard. Constitués de dépôts lipidiques complexes, les micro-dépôts cornéens sont réversibles suivant l'arrêt du traitement.

*Rare:* La neuropathie/névrite optique évoluant parfois vers la cécité bilatérale (voir «Mises en garde et précautions»).

Quelques cas de névrites rétrobulbaire ont été décrits. La relation avec l'amiodarone n'apparaît pas actuellement établie.

***Troubles cardiaques***

*Fréquent:* Bradycardie généralement modérée, dose-dépendante.

Comme les autres antiarytmiques, l'amiodarone peut aggraver des arythmies existantes ou causer de nouvelles arythmies (effet pro-arythmogène) parfois d'issue fatale (voir «Mises en garde et précautions» et «Interactions»).

L'effet pro-arythmogène de l'amiodarone présente une incidence d'environ 3–5% et survient particulièrement lors de certaines associations médicamenteuses ou de troubles électrolytiques (voir «Mises en garde et précautions»).

*Occasionnel:* Troubles de la conduction (bloc sino-auriculaire, blocs auriculo-ventriculaires de différents degrés), bradycardie généralement modérée.

*Très rare:* Dans certains cas, notamment chez les sujets âgés et les patients présentant une dysfonction du noeud sinusal, une bradycardie marquée, plus exceptionnellement un arrêt sinusal.

Des cas isolés de torsades de pointes et de fibrillations ventriculaires ont été décrites.

***Troubles vasculaires***

Fréquent: Baisse tensionnelle, généralement modérée et transitoire. Des cas d'hypotension sévère ou de collapsus ont été rapportés après surdosage ou administration trop rapide (en particulier lors d'administration i.v. directe).

*Rare:* vascularites.

*Très rare:* bouffées de chaleur.

***Organes respiratoires (troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux)***

Lors d'administration orale d'amiodarone, la survenue de toxicité pulmonaire est de l'ordre de 2% à 7% dans la plupart des séries rapportées et peut être fatale dans approximativement 10% des cas. Le risque d'une toxicité pulmonaire de l'amiodarone semble être corrélée à la dose cumulative reçue et non à la concentration maximale ou à

la dose journalière. Cependant, des cas de toxicité pulmonaire aiguë, dans certains cas fatals, ont été rapportés après seulement 8 à 14 jours de traitement.

Les effets secondaires pulmonaires peuvent survenir de manière aiguë au début du traitement ou sous une forme d'évolution subaiguë/chronique après une thérapie prolongée. Les symptômes sont fièvre, douleurs pleurales, toux ainsi que dyspnée.

Une dyspnée d'effort isolée ou associée à une altération de l'état général (fatigue, amaigrissement, fièvre, etc.) impose un contrôle radiologique et un test des fonctions pulmonaires.

Le traitement à l'amiodarone doit être réévalué puisque la pneumonie interstitielle est généralement réversible à l'arrêt précoce de l'amiodarone.

Une corticothérapie associée peut être proposée. Les signes cliniques disparaissent habituellement en 3 ou 4 semaines, l'amélioration radiologique et fonctionnelle étant plus lente (plusieurs mois). (voir «Mises en garde et précautions»).

*Fréquent:* Des cas de toxicité pulmonaire parfois d'issue létale, tels que pneumopathie d'hypersensibilité/alvéolite allergique, une pneumopathie alvéolaire/interstitielle ou une alvéolite fibrosante ont été signalés. De rares cas de pneumopathie organisée avec bronchiolite oblitérante (BOOP) sont actuellement rapportés essentiellement après administration orale d'amiodarone.

Dans de rares cas, un asthme bronchique, chez des patients prédisposés ou non, peut se manifester sous amiodarone.

Un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), dans de rares cas fatal, a été observé chez 2% des patients au cours des études cliniques. Chez des patients recevant de l'amiodarone par voie orale, la survenue de quelques cas de SDRA en phase postopératoire, parfois d'issue fatale, a également été rapportée. Une possible interaction avec une concentration élevée d'oxygène a été évoquée. (voir «Mises en garde et précautions» et «Interactions»).

***Troubles gastro-intestinaux***

*Très fréquent:* Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements) ainsi que troubles du goût (goût métallique) habituellement contemporains du traitement d'attaque et disparaissant avec la réduction de posologie.

*Très rare:* pancréatite lors d'administration orale.

***Troubles hépato-biliaires: (voir «Mises en garde et précautions»)***

*Très fréquent:* Des élévations des transaminases, isolées et généralement modérées (1,5 à 3 fois la normale), ont été rapportées dans 4 à 9% des cas lors de dosages modérés et dans 10 à 20% des cas lors de dosages plus élevés en début de traitement; elles peuvent revenir à la normale après réduction posologique, voir spontanément.

*Fréquent:* Quelques cas d'hépatopathies aiguës, d'évolution parfois fatale et pouvant se traduire par une élévation des transaminases et/ou un ictère ont également été rapportés; un tel tableau impose l'arrêt du traitement.

*Très rare:* On a également rapporté la survenue d'hépatopathies chroniques (profil histologique d'une hépatite pseudoalcoolique, cirrhose). Une hypertransaminasémie, même modérée, survenant après un traitement de plus de 6 mois, doit faire évoquer le diagnostic. Des cas d'évolution fatale ont néanmoins été rapportés.

***Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés***

*Très fréquent:* Photosensibilisation (10%), en général bénigne comme le coup de soleil (voir «Mises en garde et précautions»).

*Fréquent:* Pigmentation ardoisée des parties découvertes de la peau, d'évolution lentement régressive après arrêt du traitement.

*Très rare:* Des cas d'érythème peuvent apparaître durant une radiothérapie.

Des observations de rash cutanés, généralement peu spécifiques, dermatite exfoliatrice. Ont aussi été rapportés de façon isolée: dermatite exfoliative, erythème multiforme, syndrome de Steven-Johnson.

*Rare:* alopécies.

***Troubles musculosquelettiques***

*Très rare:* lors d'administration orale, myopathie.

***Troubles des organes de reproduction et des seins***

*Très rare:* épididymite, impuissance.

***Troubles généraux et accidents liés au site d'administration***

*Fréquent:* réactions au site d'administration tels que douleurs, érythème, oedème, nécrose, extravasation, infiltration, inflammation, induration, thrombophlébite, phlébite, cellulite, infection, changements de pigmentation.

Possibilité de phlébite avec les perfusions. Cet effet peut être évité par la technique du cathéter en position centrale.

***Investigations***

*Très rare:* Elévation de la créatinémie.

**Surdosage**

Pour le moment, il y a peu de connaissances sur les effets d'un surdosage aigu en Amiodarone Labatec.

Les symptômes se limitent habituellement à une bradycardie sinusale, de désordres sinoatriaux et nodaux de la conduction tout
comme des tachycardies s'arrêtant spontanément.

Des cas de torsades de pointes, de dysfonctionnement gastro-intestinal et hépatique ont été rapportés. La bradycardie induite par
Amiodarone Labatec est résistante à l'atropine. Un stimulateur provisoire peut donc être nécessaire.

Le traitement est symptomatique. En raison de la pharmacocinétique fondamentale de l'amiodarone, si on suspecte un surdosage, on devrait observer le patient pendant une période suffisamment longue, en particulier en ce qui concerne la situation cardiaque.

Le traitement d'un surdosage est de nature symptomatique.

Ni l'amiodarone ni ses métabolites ne sont éliminés durant la dialyse.

**Propriétés/Effets**

Code ATC: C01BD01

***Propriétés antiarythmiques***

***Chez l'animal***

Allongement du potentiel d'action de la fibre cardiaque sans modification de sa hauteur ni de sa vitesse d'ascension. Cet allongement isolé de la phase 3 du potentiel d'action résulte d'un ralentissement du courant potassique (classe III de Vaughan Williams) et exerce un effet inhibiteur sur les canaux sodium et calcium.

Effet bradycardisant par ralentissement de l'automatisme sinusal. Cet effet n'est pas antagonisé par l'atropine.

Effets anti-adrénergiques non compétitifs alpha et bêta.

Ralentissement de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire d'autant plus marqué que le rythme est plus rapide.

Augmentation des périodes réfractaires et diminution de l'excitabilité myocardique à l'étage auriculaire, nodal et ventriculaire.

Ralentissement de la conduction et allongement des périodes réfractaires dans les voies accessoires auriculo-ventriculaires.

Amiodarone Labatec est capable de protéger l'animal contre divers types d'arythmies expérimentales aussi bien auriculaires que ventriculaires.

***Chez l'homme***

Amiodarone Labatec s'est avéré être un antiarythmique efficace aussi bien dans les troubles du rythme auriculaires que ventriculaires. Les études ont porté notamment sur des troubles du rythme résistant à d'autres produits antiarythmiques.

La sécurité et l'efficacité de l'amiodarone injectable ont été évaluées au cours de deux essais cliniques randomisés en double aveugle pour la défibrillation et l'arrêt cardiaque hors de l'hôpital à la suite d'une fibrillation ventriculaire résistante à l'épinephrine.

Dans l'étude ARREST, l'amiodarone (dose unique de 300 mg dilué dans 20 ml de glucose 5%, 246 patients) a été comparé à un placebo (258 patients). Les fréquences de survie lors de l'admission étaient de: amiodarone 44% et placebo 34% (p= 0,03).

Dans l'étude ALIVE, l'amiodarone (5 mg/kg dilué dans 30 ml 5% glucose, 180 patients) a été comparé à la lidocaine (1,5 mg/kg, 167 patients). Les fréquences de survie lors de l'admission étaient de: amiodarone 22,8% et lidocaine 12% (p= 0,009).

***Propriétés antiangineuses***

***Chez l'animal***

Diminution de la consommation d'oxygène par chute modérée des résistances périphériques et réduction de la fréquence cardiaque.

Propriétés antagonistes non-compétitives alpha et bêta adrénergiques.

Augmentation du débit coronaire par effet direct sur la musculature lisse des artères myocardiques.

La diminution de la pression aortique et des résistances périphériques contribue au maintien du débit cardiaque.

***Chez l'homme***

Les études de pharmacologie ont montré que l'injection intraveineuse directe d'une dose de 5 mg/kg d'amiodarone s'accompagne d'un effet vasodilatateur puissant (diminution de la postcharge). Cet effet semble, en grande partie, être dû au solvant (polysorbate 80) de l'amiodarone injectable et s'accompagne habituellement d'une élévation de la fréquence cardiaque ainsi que d'une diminution de la pression artérielle systolique durant les 5 minutes qui suivent l'injection i.v.

**Pharmacocinétique**

***Absorption***

Voie intraveineuse.

***Distribution***

Des études faites chez le volontaire sain ont montré qu'après administration d'une dose unique de 5 mg/kg d'Amiodarone Labatec injectable, la phase de distribution est extrêmement rapide.

La liaison aux protéines plasmatiques dépasse 90%, dont la liaison avec l'albumine s'élève à env. 60%.

L'amiodarone est une molécule à transit lent et à affinité tissulaire marquée.

Pendant les premiers jours de traitement, le produit s'accumule dans la plupart des tissus de l'organisme, particulièrement dans le tissu adipeux.

Des études suggèrent que les taux plasmatiques efficaces, ne provoquant pas d'effets secondaires dose-dépendants, varient entre 1,5 µmol/L (= 1,02 µg/ml) et 4 µmol/L (= 2,73 µg/ml).

***Métabolisme***

Il y a formation d'un métabolite actif, le N-déséthylamiodarone, ainsi que de métabolites non identifiés.

L'amiodarone est métabolisée au niveau du foie par le biais du cytochrome P 450 et plus particulièrement le CYP 3A4.

***Elimination***

L'amiodarone et le N-déséthylamiodarone s'éliminent essentiellement par voie biliaire et fécale (65 à 75%). L'élimination urinaire est négligeable.

La demi-vie de l'amiodarone est longue avec une grande variabilité interindividuelle (20 à 100 jours).

Ces caractéristiques justifient l'emploi de doses de charge visant à créer rapidement l'imprégnation tissulaire nécessaire à l'activité thérapeutique.

L'élimination apparaît au bout de quelques jours et le bilan apport/élimination s'équilibre au bout d'une période de un à quelques mois selon les individus.

Après arrêt du traitement, l'élimination se poursuit pendant plusieurs mois. La persistance d'une activité rémanente pendant dix jours à un mois doit être prise en considération dans la conduite pratique du traitement.

***Cinétique pour certains groupes de patients***

L'élimination urinaire du produit étant négligeable, on autorise l'utilisation du produit aux posologies usuelles chez l'insuffisant rénal.

**Données précliniques**

Non pertinent.

Il n'y a pas de données précliniques disponibles.

**Remarques particulières**

***Incompatibilités physico-chimiques***

Incompatibilités physiques: lumière et chaleur.

L'utilisation d'équipement ou de matériel médical contenant des agents plastifiants tels que du DEHP (di-2-éthyl-hexylphthalate) en présence d'une solution d'amiodarone peut libérer du DEHP dans cette solution. Afin de minimaliser l'exposition du patient au DEHP, il est préférable d'administrer la dilution finale de l'amiodarone au moyen de matériels médicaux ne contenant pas du DEHP.

Pour les perfusions, utiliser uniquement des solutions de glucose 5%. Ne pas mélanger d'autres médicaments à la solution injectable Amiodarone Labatec.

***Influence sur les méthodes de diagnostic***

La présence d'iode dans la molécule fausse certains tests thyroïdiens (fixation de l'iode radioactif, PBI); néanmoins un bilan thyroïdien est toujours possible (T3, T4, TSHu).

Sous Amiodarone Labatec l'électrocardiogramme est modifié. Cette modification «amiodaronique» consiste en un allongement de QT traduisant l'allongement de la repolarisation et éventuellement dans l'apparition d'une onde U; c'est un signe d'imprégnation thérapeutique et non de toxicité.

***Remarques concernant le stockage***

Les ampoules d'Amiodarone Labatec sont à conserver à l'abri de la lumière et à une température entre 15 et 25 °C. Exclure le réfrigérateur.

Elles ne peuvent être utilisées au-delà de la date imprimée sur l'emballage avec la mention «EXP».

***Remarques concernant la manipulation***

La solution d'Amiodarone Labatec contient du polysorbate (Tween) qui modifie la taille des gouttes de la solution vectrice. Il convient d'en tenir compte lors du réglage du débit de la perfusion.

Pour des raisons galéniques, il ne faut pas utiliser de concentrations inférieures à 2 ampoules (300 mg) dans 500 ml. Utiliser exclusivement une solution de glucose 5%. N'ajouter aucun autre produit dans le liquide de perfusion.

La solution de perfusion est à protéger de la lumière.

**Numéro d'autorisation**

59528 (Swissmedic).

**Présentation**

Amiodarone Labatec i.v. sol. inj. 150 mg – 3 ml: ampoules 10 [B].

**Titulaire de l'autorisation**

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (Genève).

**Mise à jour de l'information**

Juin 2009.